

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER BERICHT ÜBER DIE PATENTIERBARKEIT

(Kapitel II des Vertrags über die internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet des Patentwesens)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts P 67314	WEITERES VORGEHEN <small>siehe Formblatt PCT/PEA/416</small>	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP2004/012554	Internationales Anmelde datum (<i>Tag/Monat/Jahr</i>) 05.11.2004	Prioritätsdatum (<i>Tag/Monat/Jahr</i>) 07.11.2003
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK A61K31/00, A61K31/47, A61K31/519, G01N33/50, A61K31/405, A61K31/192, A61K31/517, A61P9/00		
Anmelder ERNST-MORITZ-ARNDT-UNIVERSITÄT GREIFSWALD et al.		
<p>1. Bei diesem Bericht handelt es sich um den internationalen vorläufigen Prüfungsbericht, der von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde nach Artikel 35 erstellt wurde und dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt wird.</p> <p>2. Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 7 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.</p> <p>3. Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; diese umfassen</p> <ul style="list-style-type: none"> a. <input checked="" type="checkbox"/> (<i>an den Anmelder und das Internationale Büro gesandt</i>) insgesamt 4 Blätter; dabei handelt es sich um <ul style="list-style-type: none"> <input checked="" type="checkbox"/> Blätter mit der Beschreibung, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit Berichtigungen, denen die Behörde zugestimmt hat (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsvorschriften). <input checked="" type="checkbox"/> Blätter, die frühere Blätter ersetzen, die aber aus den in Feld Nr. 1, Punkt 4 und im Zusatzfeld angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde eine Änderung enthalten, die über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgeht. b. <input type="checkbox"/> (<i>nur an das Internationale Büro gesandt</i>)> insgesamt (bitte Art und Anzahl der/des elektronischen Datenträger(s) angeben), der/die ein Sequenzprotokoll und/oder die dazugehörigen Tabellen enthält/enthalten, nur in computerlesbarer Form, wie im Zusatzfeld betreffend das Sequenzprotokoll angegeben (siehe Abschnitt 802 der Verwaltungsvorschriften). 		
<p>4. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input checked="" type="checkbox"/> Feld Nr. I Grundlage des Bescheids <input type="checkbox"/> Feld Nr. II Priorität <input checked="" type="checkbox"/> Feld Nr. III Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erforderliche Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit <input type="checkbox"/> Feld Nr. IV Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung <input checked="" type="checkbox"/> Feld Nr. V Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erforderlichen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung <input type="checkbox"/> Feld Nr. VI Bestimmte angeführte Unterlagen <input type="checkbox"/> Feld Nr. VII Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung <input type="checkbox"/> Feld Nr. VIII Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung 		
Datum der Einreichung des Antrags 06.06.2005	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 09.12.2005	
Name und Postanschrift der mit der internationalen Prüfung beauftragten Behörde  Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Bevollmächtigter Bediensteter Pacreu Largo, M Tel. +49 89 2399-7851	



**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER BERICHT
ÜBER DIE PATENTIERBARKEIT**

Feld Nr. I Grundlage des Berichts

1. Hinsichtlich der **Sprache** beruht der Bericht auf der internationalen Anmeldung in der Sprache, in der sie eingereicht wurde, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.
 - Der Bericht beruht auf einer Übersetzung aus der Originalsprache in die folgende Sprache, bei der es sich um die Sprache der Übersetzung handelt, die für folgenden Zweck eingereicht worden ist:
 - internationale Recherche (nach Regeln 12.3 und 23.1 b))
 - Veröffentlichung der internationalen Anmeldung (nach Regel 12.4)
 - internationale vorläufige Prüfung (nach Regeln 55.2 und/oder 55.3)
2. Hinsichtlich der **Bestandteile*** der internationalen Anmeldung beruht der Bericht auf (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigefügt*):

Beschreibung, Seiten

1-29 in der ursprünglich eingereichten Fassung

Ansprüche, Nr.

1-10 eingegangen am 31.10.2005 mit Schreiben vom 31.10.2005

Zeichnungen, Blätter

1/3-3/3 in der ursprünglich eingereichten Fassung

einem Sequenzprotokoll und/oder etwaigen dazugehörigen Tabellen - siehe Zusatzfeld betreffend das Sequenzprotokoll

3. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:
 - Beschreibung: Seite
 - Ansprüche: Nr. 1-11
 - Zeichnungen: Blatt/Abb.
 - Sequenzprotokoll (*genaue Angaben*):
 - etwaige zum Sequenzprotokoll gehörende Tabellen (*genaue Angaben*):
4. Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der diesem Bericht beigefügten und nachstehend aufgelisteten Änderungen erstellt worden, da diese aus den im Zusatzfeld angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2 c).
 - Beschreibung: Seite
 - Ansprüche: Nr. 1
 - Zeichnungen: Blatt/Abb.
 - Sequenzprotokoll (*genaue Angaben*):
 - etwaige zum Sequenzprotokoll gehörende Tabellen (*genaue Angaben*):

* Wenn Punkt 4 zutrifft, können einige oder alle dieser Blätter mit der Bemerkung "ersetzt" versehen werden.

Siehe Beschaff

**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER BERICHT
ÜBER DIE PATENTIERBARKEIT**

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2004/012554

Feld Nr. III Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit

1. Folgende Teile der Anmeldung wurden nicht daraufhin geprüft, ob die beanspruchte Erfindung als neu, auf erfinderischer Tätigkeit beruhend (nicht offensichtlich) und gewerblich anwendbar anzusehen ist:

- die gesamte internationale Anmeldung,
 Ansprüche Nr. 4-10

Begründung:

- Die gesamte internationale Anmeldung, bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. 4-6,9,10 in Bezug auf gewerbliche Anwendbarkeit beziehen sich auf den nachstehenden Gegenstand, für den keine internationale vorläufige Prüfung durchgeführt werden braucht (*genaue Angaben*):

siehe Beiblatt

- Die Beschreibung, die Ansprüche oder die Zeichnungen (*machen Sie bitte nachstehend genaue Angaben*) oder die obengenannten Ansprüche Nr. 7,8 sind so unklar, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte (*genaue Angaben*):

siehe Beiblatt

- Die Ansprüche bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. sind so unzureichend durch die Beschreibung gestützt, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte.
 Für die obengenannten Ansprüche Nr. wurde kein internationaler Recherchenbericht erstellt.
 Das Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenzprotokoll entspricht nicht dem in Anhang C zu den Verwaltungsvorschriften vorgeschriebenen Standard, weil

die schriftliche Form

- nicht eingereicht wurde.

- nicht dem Standard entspricht.

die computerlesbare Form

- nicht eingereicht wurde.

- nicht dem Standard entspricht.

- Die Tabellen zum Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenzprotokoll, sofern sie nur in computerlesbarer Form vorliegen, entsprechen nicht den in Anhang C-bis zu den Verwaltungsvorschriften vorgeschriebenen technischen Anforderungen.

- siehe Beiblatt für weitere Angaben.

**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER BERICHT
ÜBER DIE PATENTIERBARKEIT**

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2004/012554

Feld Nr. V Begründete Feststellung nach Artikel 35 (2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. Feststellung
Neuheit (N) Ja: Ansprüche 4-6
Nein: Ansprüche 1-3,9,10
- Erfinderische Tätigkeit (IS) Ja: Ansprüche 4-6
Nein: Ansprüche 1-3,9,10
- Gewerbliche Anwendbarkeit (IA) Ja: Ansprüche: 1-3
Nein: Ansprüche:

2. Unterlagen und Erklärungen (Regel 70.7):

siehe Beiblatt

Zu Punkt I

Grundlage des Bescheides

- I.1 Die mit Schreiben vom 31.10.05 eingereichten Änderungen bringen Sachverhalte ein, die im Widerspruch zu Artikel 34(2)(b) PCT über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgehen. Es handelt sich dabei um geänderten Anspruch 1.

Nach Auffassung dieser Behörde ist eine negative Beschränkung bzw. Disclaimer, die keine Grundlage in der ursprünglich eingereichten Anmeldung hat, nur zulässig, um die Neuheit gegenüber einer zufälligen Vorwegnahme wiederherzustellen (siehe PCT-Richtlinien, Appendix to chapter 20, A20.21[2]).

- II.2 Die vorliegende Sachprüfung wird durchgeführt, als ob Anspruch 1 kein Disclaimer enthalten würde.

Zu Punkt III

Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit

- III.1 Die Ansprüche 4-6, 9 und 10 beziehen sich auf einen Gegenstand, der nach Auffassung dieser Behörde unter die Regel 67.1 (iv) PCT fällt. Daher wird über die gewerbliche Anwendbarkeit des Gegenstands dieser Ansprüche kein Gutachten erstellt (Artikel 34(4) a) (i) PCT).
- III.2 Die Ansprüche 7 und 8 erfüllen nicht die Erfordernisse des Artikels 6 PCT im Hinblick auf die notwendige Klarheit, da sie eine Kombination aus zwei verschiedenen, unvereinbaren Verfahrensansprüchen enthalten.

Es gibt zwei verschiedene Arten von Verfahrensansprüchen: a) die Verwendung eines Gegenstands zur Erzielung einer technischen Wirkung und b) ein Verfahren zur Herstellung eines Erzeugnisses. Ein Teil des Anspruchs 8 bezieht sich auf ein Verfahren der ersten Art (a), der zweite Teil auf ein Verfahren der zweiten Art (b). Der Teil "Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung" baut auf

die erzielte "Wirkung" des Verfahrens zur Identifizierung auf, anstatt ein spezifisches Ausgangsmaterial einzuführen und ein spezifisches Erzeugnis hervorzubringen.

Das mit dem Anspruch 8 zu lösende Problem ist die Herstellung einer Zusammensetzung zur Behandlung von kardiovaskulärer Erkrankungen. Der Anspruch enthält nicht die technischen Merkmale, die wesentlich sind, um das Problem zu lösen (die Identität der Substanzen fehlt). Der Fachmann kann eine Definition des beanspruchten Gegenstands nicht ausführen, weil die Substanzen potentiell unbegrenzte strukturelle Möglichkeiten umfassen.

) Dies hat zur Folge, daß die Ansprüche 7 und 8 das Erfordernis der Klarheit nach Art. 6 PCT nicht erfüllen.

Zu Punkt V

Begründete Feststellung hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

V.1 Die Dokumente werden gemäß ihrer Reihenfolge im Recherchenbericht numeriert (D1-D12). Wenn nicht anders angegeben, wird auf die Zitate der jeweiligen Dokumente im Recherchenbericht Bezug genommen.

V.2 Die Dokumente D1 und D2 offenbaren die Verwendung von Dipyridamole zur Behandlung von Kardiovaskulären Erkrankungen, wie Schlaganfällen, Angina Pectoris, Herzinfarkt.

D3 beschreibt, dass verschiedene Blutplättchenaggregationshemmer (wie Ibuprofen, Sulphinpyrazone, Dipyridamole) das Risiko für Schlaganfall, Herzinfarkt und arterieller Verschlusskrankheit senken.

D4 betrifft die Verwendung von Indomethacin zur Behandlung oder Prophylaxe von Angina Pectoris oder Herzinfarkt.

D5 berichtet über die Kardiovaskulären Wirkungen von Trequinsin.

D6 betrifft die Verwendung von MRP5 Hemmer, wie z.B. Probenecid, Sildenafil, Zaprinast zur Erhöhung des Spiegels an zyklischen Nukleotiden und somit zur Behandlung von Angina Pectoris oder Koronarerkrankungen.

D7 berichtet über die Wirkung von MK571 nach einem Herzinfarkt.

Der Gegenstand der Ansprüche 1 bis 3, 9 und 10 ist somit nicht neu, Artikel 33 (2) PCT.

Der Anmelder wird darauf hingewiesen, dass das Auffinden eines neuen Wirkmechanismus einer Verbindung bei der Behandlung einer Erkrankung, die schon bekannten therapeutischen Anwendungen nicht neu macht.

- V.3 Der Gegenstand der Ansprüche 4-6 ist als neu und auf erfinderischer Tätigkeit beruhend anzusehen, denn keines der zitierten Dokumente offenbart ein solches Screeningverfahren.
- V.4 Für die Beurteilung der Frage, ob die Gegenstände der vorliegenden Ansprüche 4-6, 9 und 10 gewerblich anwendbar sind, gibt es in den PCT-Vertragsstaaten keine einheitlichen Kriterien. Die Patentierbarkeit kann auch von der Formulierung der Ansprüche abhängen.

PCT/EP2004/012554

P 67314 - 25.10.2005

Patentansprüche:

1. Verwendung eines Inhibitors des Multidrug-Resistenzproteins 4 (MRP4) in Thrombozyten zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur Behandlung und/oder Prophylaxe kardiovaskulärer Erkrankungen, wobei Dipyridamol, Ibuprofen, Sulfinpyrazon, Indomethacin, Trequensin, Probenecid, Sildenafil, Zaprinast und 3(3(2(7-chlor-2-chinolinyl)ethenyl)-phenyl)-((3-dimethyl-amino-3-oxopropyl)-thio)-methyl)thio)-propansäure ausgenommen sind.
2. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Behandlung und/oder Prophylaxe kardiovaskulärer Erkrankungen die Therapie, Primärprophylaxe und/oder Sekundärprophylaxe von akutem Coronarsyndrom, Angina Pectoris, Herzinfarkt, Schlaganfall oder peripherer arterieller Verschlusskrankheit vor, während und nach Stentimplantation in Gefäße ist.
3. Verwendung nach Anspruch 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff eine amphiphile organische, neutrale oder anionische Verbindung mit einem Molekulargewicht von ca. 200 bis 1000 Dalton (Da) ist, die den MRP4-vermittelten Transport von Nukleotiden hemmt.
4. Verfahren zur Identifizierung einer Substanz, die das ADP-Transporterprotein MRP4 in Thrombozyten hemmt, dadurch gekennzeichnet, dass man

- 2 -

- a) die zu untersuchende Substanz mit Thrombozyten *in vivo* oder *in vitro* in Kontakt bringt, einen Thrombozyten-Aktivator zugibt und man die Veränderung der Konzentration eines Aktivierungsmarkers im Vergleich zu aktivierten Thrombozyten misst, die nicht mit der zu untersuchenden Substanz in Kontakt gebracht werden (*in vivo* oder *in vitro*), und man
- b) in MRP4-enthaltenden Membran-Vesikeln oder Granula, die man ebenfalls mit der zu untersuchenden Substanz in Kontakt bringt, die Veränderung von markiertem, aufgenommenem cAMP oder cGMP im Vergleich zu Membran-Vesikeln oder Granula misst, die nicht mit der zu untersuchenden Substanz in Kontakt gebracht werden,

wobei die Substanz das ADP-Transporterprotein MRP4 in Thrombozyten hemmt, wenn die Substanz in a) und/oder b) jeweils zu einer Verminderung des bestimmten Messwerts führt.

5. Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass man ferner

- c) die zu untersuchende Substanz mit Thrombozyten *in vivo* oder *in vitro* in Kontakt bringt und davor und danach die ADP-Konzentration in den Thrombozyten bestimmt,

wobei die Substanz das ADP-Transporterprotein MRP4 in Thrombozyten hemmt, wenn die Substanz in a) und/oder b)

- 3 -

und/oder c) jeweils zu einer Verminderung des bestimmten Meßwerts führt.

6. Verfahren Anspruch 4 oder 5, dadurch gekennzeichnet, dass man a) und b) oder a) und b) und c) in beliebiger Reihenfolge durchführt.
7. Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur Behandlung und/oder Prophylaxe kardiovaskulärer Erkrankungen, dadurch gekennzeichnet, dass man ein Verfahren nach den Ansprüchen 3 bis 6 durchführt und man die Substanz, die durch das Verfahren nach den Ansprüchen 3 bis 6 als eine das ADP-Transporterprotein MRP4 in Thrombozyten hemmende Substanz identifiziert wird, mit pharmazeutisch akzeptablen Hilfs- und/oder Trägerstoffen formuliert.
8. Verfahren nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass die Behandlung und/oder Prophylaxe kardiovaskulärer Erkrankungen die Therapie, Primärprophylaxe und/oder Sekundärprophylaxe von akutem Coronarsyndrom, Angina Pectoris, Herzinfarkt, Schlaganfall oder peripherer arterieller Verschlusskrankheit vor, während und nach Stentimplantation in Gefäße ist.
9. Verwendung einer nach einem Verfahren der Ansprüche 3 bis 6 identifizierten Substanz zur Behandlung und/oder Prophylaxe kardiovaskulärer Erkrankungen.
10. Verwendung nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass die Behandlung und/oder Prophylaxe kardiovaskulärer Er-

- 4 -

krankungen die Therapie, Primärprophylaxe und/oder Sekundärprophylaxe von akutem Coronarsyndrom, Angina Pectoris, Herzinfarkt, Schlaganfall oder peripherer arterieller Verschlusskrankheit vor, während und nach Stentimplantation in Gefäße ist.